

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РТУТИ В РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ИНВЕРСИОННОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ

Н. О. Ким, Е. А. Ивановская

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Поступила в редакцию 23.04.2020 г.

**Аннотация.** В статье представлены данные по определению примеси ртути в лекарственных препаратах (ЛП) методом инверсионной вольтамперометрии (ИВА). Ртуть является тяжелым и токсичным металлом, который даже в небольших количествах может вызывать серьезные проблемы со здоровьем, оказывая токсическое действие на нервную, пищеварительную и иммунную системы. Некоторые ЛП содержат ртуть, что делает актуальным определение примеси ртути в них при проведении контроля качества. Цель работы – определить содержание ртути в шести лекарственных препаратах: «Диклофенак», «Артрозан», «Но-шпа», «Алфлутоп», «Ибупрофен» и «Карведилол» с использованием разработанной нами ранее методики определения ртути в протамине сульфат методом ИВА. Для исследования были выбраны три группы препаратов: ЛП, которые согласно фармакопейным статьям содержат тяжелые металлы (ТМ); ЛП, полученные из морских биоорганизмов; ЛП, содержание ртути в которых было определено ранее атомно-абсорбционным методом (ААС). Работу проводили на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 с программным обеспечением в комплекте. В качестве электролизера использовали двухэлектродную ячейку. В качестве рабочего использовали модифицированный золотуюглеродсодержащий электрод, электродом сравнения был хлорсеребряный. Параметры определения: на этапе растворения - потенциал 0.75 В в течение 10 с, на этапе накопления - потенциал -0.6 В в течение 80 с, на этапе успокоения – потенциал 0.35 В в течение 5 с. Растворение концентрата ртути с поверхности электрода происходит при развертке потенциала от 0.35 В до 0.75 В со скоростью 40 мВ/с.

Содержание ртути в препарате «Диклофенак» составило 0.712 мг/л, в «Ибупрофене» - 0.0024 мг/л, в «Артрозане» - 0.0879 мг/л, в «Алфлутопе» - 0.0037 мг/л, в «Карведилоле» - 0.0642 мг/л. По результатам исследования в препарате «Но-шпа» не было обнаружено ртути (на вольтамперограмме отсутствовал аналитический сигнал), во всех других лекарственных препаратах содержание ртути не превышало допустимых норм согласно государственной фармакопеи XII. Содержание ртути в препаратах, определенное методом ИВА, соответствует данным, полученным методом ААС, что подтверждает пригодность метода для определения содержания ртути в ЛП.

**Ключевые слова:** определение ртути, вольтамперометрия, диклофенак, ибупрофен, алфлутоп, карведилол, но-шпа, артрозан.

ВОЗ рассматривает ртуть в качестве одного из десяти основных химических веществ, представляющих проблему для здравоохранения. Ртуть – особо токсичный элемент [1], а также она является тяжелым металлом. Тяжелые металлы (ТМ) – химические элементы (в количестве больше 40) с массой атома более 50 атомных единиц. К ним относятся свинец, цинк, кадмий, марганец, молибден, никель, олово, титан, медь, ртуть и пр. [2]. Большие массы соединений ТМ попадают в

океан через атмосферу. Для морских биоценозов наиболее опасны свинец, кадмий и ртуть, так как эти элементы сохраняют токсичность бесконечно долго. Токсичные формы ртути поступают к человеку с морепродуктами и гидробионтами [3]. Ртутьсодержащие соединения (особенно метилртуть) – сильнейшие яды, действующие на нервную систему и представляющие угрозу для всего живого [4], поэтому следить за уровнем примесей ртути в лекарственных препаратах (ЛП) на этапе контроля качества – актуальная задача для фарма-

цветического производства. Согласно литературным данным в настоящее время фармакопейными методами определения ртути являются экстракционно-фотометрическое определение ртути(II)-иона с дитизином [5, 6] и определение методом атомно-абсорбционной спектроскопии с беспламенной атомизацией – методом «холодного пара» [7]. Фармакопейные методы обладают рядом недостатков. Экстракционно-фотометрический метод достаточно трудоемкий, тяжело воспроизводимый. ААС имеет дорогостоящее оборудование. Разработка новых недорогих чувствительных экспресс-методов является актуальной. К достоинствам электрохимических методов анализа традиционно относят их экономичность, простоту автоматизации и миниатюрность современных датчиков и приборов. Они широко используются в различных промышленных производствах. Наиболее чувствительным является ИВА, позволяющий определять тяжелые металлы (ТМ) в объектах окружающей среды [8, 9]. Для определения ртути в лекарственных препаратах метод ИВА не использовался.

Целью работы было - определить содержание примеси ртути в различных лекарственных препаратах (ЛП) методом инверсионной вольтамперометрии.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектами исследования служили:

1. Диклофенак натрия 25 мг/мл – 3 мл (р-р для в/м введения),
2. Алфлутоп 1 мл (р-р для инъекций),
3. Ибупрофен 100мг/5мл (суспензия для приема внутрь),
4. Артрозан (действующее вещество – мелоксикам) 15 мг – 2.5 мл (р-р для в/м введения 6 мг/мл),
5. Но-шпа (дротаверина гидрохлорид) 20мг/мл - 2 мл (р-р для в/м и в/в введения),
6. Карведилол 25мг (таблетки).

Работу выполняли на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 (ООО НПП «Томьаналит», Томск) с программным обеспечением в комплекте.

Для исследования мы использовали разработанную нами методику определения ртути методом инверсионной вольтамперометрии в лекарственном препарате протамина сульфат [10]. Методика была валидирована [11]. В задачу исследований входила проверка возможности использования разработанной методики для контроля качества других препаратов разной лекарственной формы, содержащих ртуть.

В качестве электролизера использовали двух-электродную ячейку. В качестве рабочего использовали - золотоуглеродсодержащий электрод, который представляет собой электрод, изготовленный из смеси технического углерода и полиэтилена. Рабочей поверхностью является торец с нанесенной на него золотой пленкой. Для этого поверхность углеродсодержащего электрода электрохимически покрывали золотом из раствора государственного стандартного образца (ГСО) хлорида золота (III) с концентрацией 500 мг/л приготовленного из раствора ГСО золота концентрации 10000 мг/л (ГСО 8429-2003). Золото наносили электролизом при заданном значении тока 0.05 мА в течении 30 с, без перемешивания [12]. Электродом сравнения был хлорсеребряный. Ртуть определяли при следующих параметрах: на этапе растворения при потенциале 0.75 В в течении 10 с происходит подготовка поверхности электрода. На этапе накопления при потенциале -0.6 В ртуть концентрируется на поверхности рабочего электрода. Этап успокоение предшествует регистрации вольтамперограммы. Система выдерживается 5 с при потенциале 0.35 В, соответствующим началу развертки потенциала. Растворение концентрата ртути с поверхности электрода происходит при развертке потенциала от 0.35 В до 0.75 В со скоростью 40 мВ/с. Регистрируемая зависимость тока от потенциала имеет вид кривой с пиком. Т.к. ток пика мал и измеряется в нА, то работают в измерительном диапазоне 1 мкА. В каждую ячейку мы добавляли по 10 мл бидистиллированной воды, 20 мкл азотной кислоты концентрированной и 20 мкл 1М калия хлорида, снимали фон. Электролитом служил 0.1 М раствор хлорида калия, а азотная кислота нужна для создания кислой среды. При отсутствии пика на фоне добавляли пробу в электролизер. В качестве пробы мы брали по 50 мкл соответствующего ЛП. Добавкой служил аттестованный раствор ртути с концентрацией 0.1 мг/л в объеме 50 мкл.

Параметры измерения были следующие: время растворения 10 с, время накопления 80 с, уровень вибрации на стадии накопления – 9 Гц, время успокоения 5 с.

Перемешивание раствора оказывает существенное влияние на толщину диффузионного слоя и, следовательно, на величину кулонометрической константы. С целью оптимизации гидродинамических условий определения ртути были получены зависимости содержания ртути от вре-

мени накопления в условиях вибрирующего рабочего электрода. Установлено, что максимальный аналитический сигнал был получен при уровне вибрации 9 Гц [13].

Расчет концентраций в методе ИВА проводится разными способами - по градуировочному графику, по стандарту и по методу стандартных добавок. Мы в своей работе использовали метод стандартных добавок, который позволяет получить более точные результаты т.к. учитывает влияние компонентов пробы на аналитический сигнал. Метод добавок основан на прямой зависимости тока от концентрации при постоянных условиях измерений. Алгоритм измерений следующий. Сначала регистрируем вольтамперограмму исследуемого раствора и измеряем ток пика. В анализируемый раствор вносят добавку аттестованной смеси определяемого элемента. Не меняя условий измерения, проводим регистрацию тока с добавкой. Концентрация аттестованной смеси и объем добавки известны, поэтому можно посчитать, какое количество определяемого элемента было добавлено и привело к увеличению высоты пика. Вычисления производятся по формуле:

$$C_{\text{в пробе}} = \frac{I_{\text{пробы}} \times C_{\text{добавки}} \times V_{\text{добавки}} \times V_{\text{минерализата}}}{(I_{\text{проба с добавкой}} - I_{\text{проба}}) \times V_{\text{аликвоты}} \times M_{\text{навески}}}$$

где  $I_{\text{пробы}}$  – высота пика элемента на кривой пробы, мкА;  $C_{\text{добавки}}$  – концентрация аттестованного раствора, мг/л;  $V_{\text{добавки}}$  – объем добавки, мл;  $V_{\text{минерализата}}$  – объем минерализата, мл;  $I_{\text{проба с добавкой}}$  – высота пика элемента на кривой пробы с добавкой, мкА;  $V_{\text{аликвоты}}$  – объем аликвоты, мл;  $M_{\text{навески}}$  – величина навески, г или мл.

Программное обеспечение прибора производит расчеты в автоматическом режиме [14].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для исследования были выбраны три группы ЛП:

1. Препараты, имеющие раздел «тяжелые металлы» в своих фармакопейных статьях (ФС). К данной группе относятся «Диклофенак» [15], «Ибупрофен» [16], «Артрозан» (действующее вещество – мелоксикам) [17]. Эти ЛП должны содержать ТМ не более 0.001% масс. ЛП «Но-шпа» [18] должен содержать ТМ не более 0.002% масс.

2. Препараты, получаемые из морских рыб, которые, как известно, накапливают ртуть из среды обитания. Таковым является «Алфлутоп» – оригинальный инъекционный препарат, представляющий собой очищенный, стандартизованный и стабилизированный экстракт из четырех морских рыб [19].

3. Препараты, которые ранее изучались на содержание примеси ртути другими методами – для проверки сходимости результатов. К этой группе относятся «Карведилол» и «Диклофенак», в которых содержание ртути было определено методом атомно-адсорбционной спектроскопии (ААС) с электротермической атомизацией Новоселовым А.В. [20].

Для некоторых препаратов перед испытанием необходима пробоподготовка. «Карведилол» выпускается в таблетках 25 мг (действующего вещества в 1 таблетке – 12.5 мг). Для получения раствора 1 таблетку растворяли в 25 мл бидистиллированной воды. Из суспензии ибупрофена (действующего вещества в 100 мл – 2 г) готовили раствор – брали 0.5 мл суспензии и 4.5 мл воды бидистиллированной (получили 0.2% раствор). В случаях с другими ЛП пробоподготовку не проводили, т.к. использовали инъекционные формы.

Аналитическим сигналом служит максимальный ток электропревращения определяемого элемента, регистрируемый на вольтамперограмме в виде пика. Положение пика на оси потенциалов характеризует природу определяемого вещества, а высота и площадь, пропорциональны его концентрации. Вольтамперограмма позволяет получать и качественную и количественную информацию об анализируемом веществе. На вольтамперограммах нижняя линия – это линия пробы, верхняя линия – линия добавки. Результаты определения примеси ртути представлены на рисунках 1- 6 и в таблице 1.

Расчет концентрации производится в автоматическом режиме. Согласно требованию ГФ XII содержание ртути в фармацевтических субстанциях не должно превышать 10 мкг/г. ЛП имеют разную исходную концентрацию действующего вещества, поэтому мы рассчитали максимальную  $m_{\text{тм}}$  в пробе (мг/л) согласно их содержанию, указанному в ФС. Из результатов исследования следует, что в препарате «Но-шпа» примеси ртути обнаружено не было (на вольтамперограмме это проявляется отсутствием аналитического сигнала). В остальных ЛП был обнаружен аналитический сигнал. Содержание ртути в препаратах «Карведилол» и «Диклофенак», определенное методом ААС, составило  $0.260 \pm 0.012$  и  $0.075 \pm 0.015$  мкг/г соответственно. Полученные результаты методом ИВА согласуются с данными, полученными методом ААС, что подтверждает пригодность разработанной нами методики для определения ртути в ЛП.

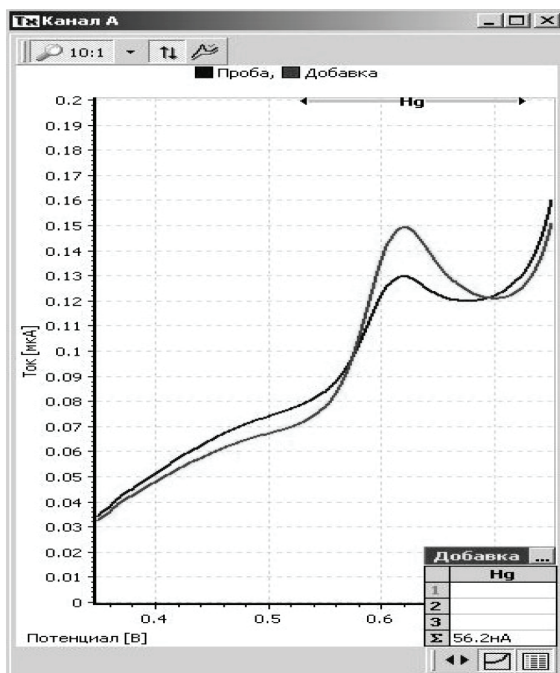


Рис. 1. Вольтамперограмма препарата «Диклофенак»

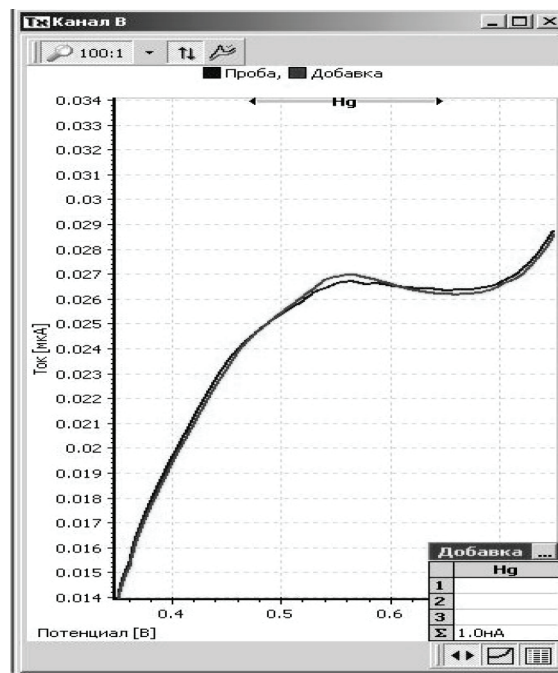


Рис. 3. Вольтамперограмма препарата «Алф-лутоп»

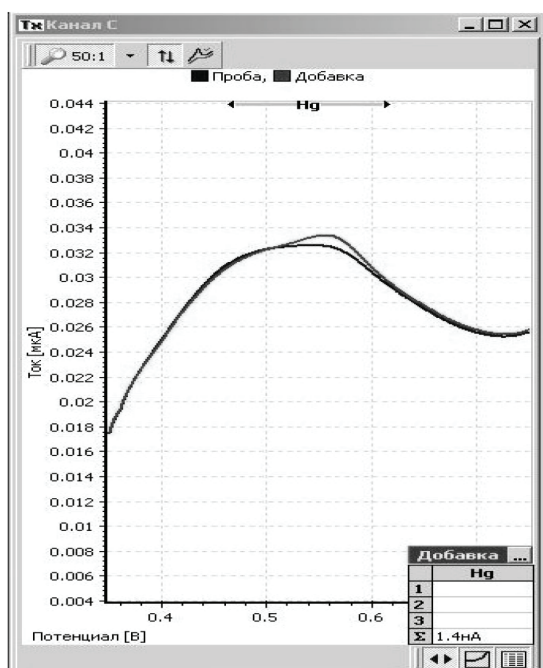


Рис. 2. Вольтамперограмма препарата «Ибупрофен»

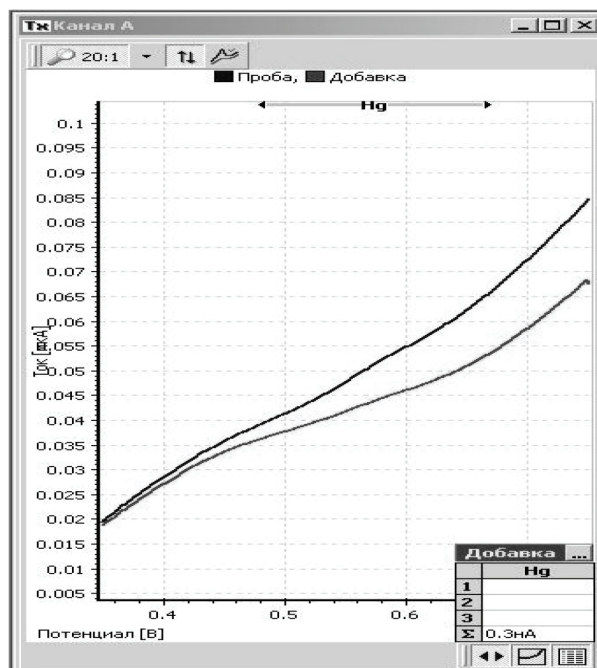


Рис. 4. Вольтамперограмма препарата «Но-шпа»

Таблица 1.

Результаты определения примеси ртути в ЛП

ЛП	$m_{\text{в.в.}}$ в ЛП, мг/мл	$m_{\text{в.в.}}$ в пробе, мг/50мкл	$m_{\text{ГМ}}$ в пробе, мг/50мкл	$m_{\text{ГМ}}$ в пробе, мг/л	$m_{\text{Hg}}$ , мг/л
Диклофенак	25	1.25	$1.25 \cdot 10^{-5}$	0.25	0.0712
Ибупрофен	20	1.0	$1.0 \cdot 10^{-5}$	0.2	0.0024
Артрозан	3.0	0.15	$1.5 \cdot 10^{-6}$	0.03	0.0088
Алфлутоп	Нет данных	-	-	-	0.0037
Но-шпа	20	1	$2 \cdot 10^{-5}$	0.4	-
Карведилол	Нет данных	-	-	-	0.2640

Прим. 0.001% мас = 10 ppm. 1 мг/л = 1 ppm.



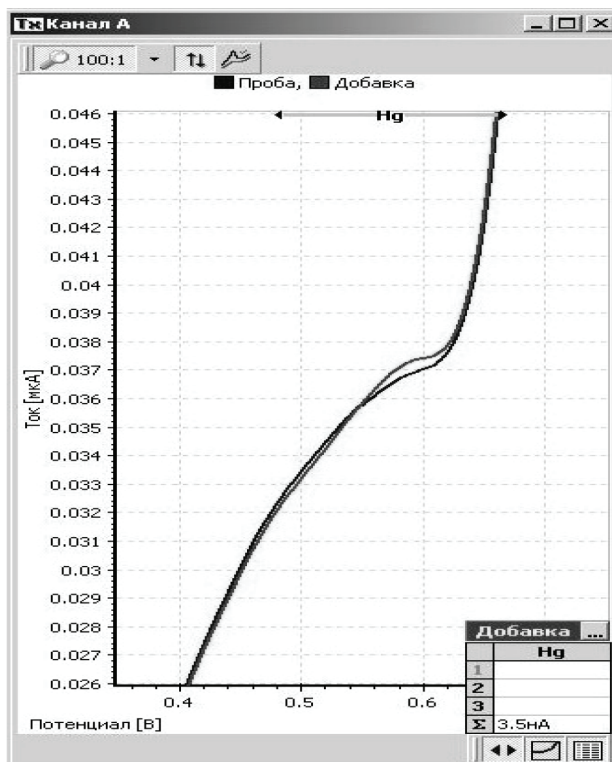


Рис. 5. Вольтамперограмма препарата «Артрозан»

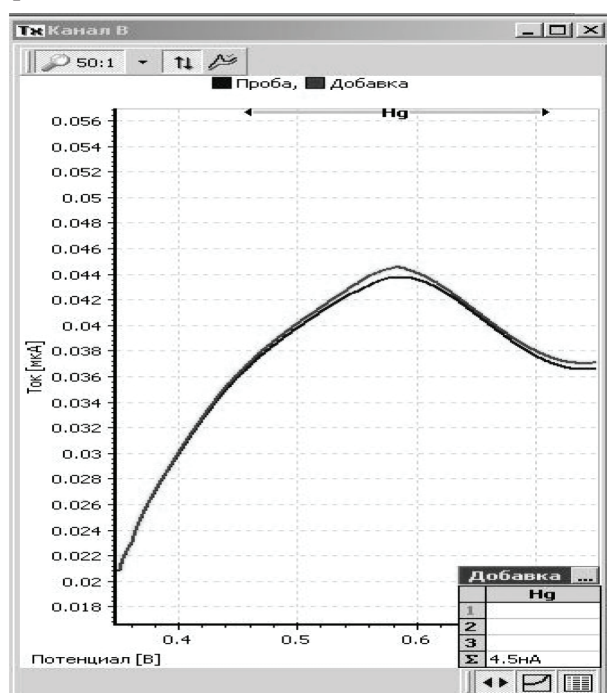


Рис. 6. Вольтамперограмма препарата «Карведилол»

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определено содержание ртути в шести лекарственных препаратах – «Диклофенак», «Артрозан», «Но-шпа», «Алфлутоп», «Ибупрофен» и «Карведилол» с использованием разработанной

нами ранее методики определения ртути в прогамине сульфат методом ИВА. Проведенное исследование указывает на перспективность применения данного метода для определения примеси ртути в ЛП.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петросян В.С. Ртуть и ее соединения в окружающей среде. Москва, Мир, 2003, 282-290 с.
2. Flanagan R.J., Taylor A., Watson I.D. Fundamentals of analytical toxicology. Chichester: John Wiley & Sons, 2007, p.504.
3. Протасов В.Ф., Матвеев А.С. Экология: Термины и понятия. Стандарты, сертификация. Нормативы и показатели: Учеб и справочное пособие. Москва, Финансы и статистика, 2001, 208 с.
4. Иванова Н.И., Фади́на И.М. Инженерная экология и экологический менеджмент: учебник для ВУЗов. Москва, Изд-во «Логос», 2004, 518с.
5. Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. Москва, Академия, 2012, т.2, 409 с.
6. Дедкова В.П., Швоева О.П., Саввин С.Б. // Журнал аналитической химии. 2004. Т. 59. № 4. С. 429–433.
7. Tuzen M. // Food Chem. Toxicol. 2009. Vol. 47. P. 1648-1652.
8. Матвейко Н.П., Брайкова А.М., Бушило К.А., Садовский В.В. // Вестник витебского государственного технологического университета. 2016. Т. 30. № 1. С. 82-85.
9. Слепченко Г.В., Пикула Н.П., Дубова Н.М., Щукина Т.И., Жаркова О.С. // Известия Томского политехнического университета. 2009. Т. 314. №3. С. 59-70.
10. Ким Н.О., Ивановская Е.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. №2. Т.8. С. 99-103.
11. Ким Н.О., Ивановская Е.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. №1. Т.9. С. 63-67.
12. Носкова Г.Н., Захарова Э.А., Чернов В.И., Заичко А.В., Елесова Е.Е., Кабакаев А.С. // Известия Томского политехнического университета. 2012. №3. Т. 320. С. 109-115.
13. Шелковников В.В., Анищенко М.В., Шульга А.К., Минаев К.М. // Вестник Томского государственного университета. 2013. № 368. С. 204-207.
14. МУ 08-47/162 Воды природные, питьевые и очищенные сточные. Вольтамперометрический метод измерения массовой концентрации ртути. 2004, 44 С.

Ким Н. О., Ивановская Е. А.

15. ГФ XII ч.1, ФС 42-0260-07 Диклофенак натрия.

16. ГФ XII ч.1, ФС 42-2823-92 Ибупрофен.

17. ГФ XIII ФС 2.1.10025.15 Мелоксикам.

18. ГФ XII ч.1, ФС 42-0235-07 Дротаверина гидрохлорид.

*Новосибирский государственный медицинский университет*

*Ивановская Е. А., доктор фармацевтических наук профессор кафедры фармацевтической химии  
e-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru*

*Ким Н. О., аспирант кафедры фармацевтической химии*

*e-mail: Kim\_Nadia@mail.ru*

19. Хасенова Г.П. Алфлутоп в практике врача (обзор литературы) // Международный неврологический журнал. 2017. №6. С. 84-91.

20. Новоселов А.Н. // Наука и современность. 2010. №4-2. С. 9-14.

*Novosibirsk State Medical University  
Ivanovskaja E. A., PhD., DSci., Department of  
Pharmaceutical Chemistry*

*e-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru*

*\*Kim N. O., post-graduate student at the  
department of Pharmaceutical Chemistry*

*e-mail: Kim\_Nadia@mail.ru*

## MERCURY DETERMINATION IN DIFFERENT DRUGS BY STRIPPING VOLTAMMETRY METHOD

N. O. Kim, E. A. Ivanovskaja

*Novosibirsk State Medical University*

**Abstract.** This article presents data on the mercury impurities determination in drugs by stripping voltammetry. Mercury is a heavy and toxic metal that can even in small amounts cause serious health problems including toxic effects on the nervous, digestive and immune system. Some drugs contain mercury, which makes it relevant to determine mercury impurities in them on the quality control stage. The aim of the work was to determine the mercury content in six drugs - diclophenacum, arthrozan, no-spa, alflutop, ibuprophenum and carvedilol using the previously developed stripping voltammetry method for mercury determination in protamine sulphate. We selected three groups of drugs: drugs containing heavy metals according to pharmacopoeial articles; drugs, obtained from marine bioorganism; drugs in which previously mercury content measured by atomic absorption spectroscopy (AAS). We carried out our research on a TA-4 semi-automatic analyzer with software included. We use two-electrode cell as an electrolyzer. Determination parameters were: working electrode - gold-carbon-containing, reference electrode - silver chloride, electrolyte 0.1 M potassium chloride solution, dissolution time – potential 0.75 V for 10 s, accumulation time - potential -0.6 V for 80 s, sedation time – potential 0.35V for 5 s. Dissolution of the mercury concentrate from the electrode surface occurs at a potential sweep from 0.35 V to 0.75 V at a speed of 40 mV/s. Mercury content in ‘Diclophenacum’ drug was 0.0712 mg/l, in ‘Ibuprophenum’ – 0.0024 mg/l, in ‘Artrozan’ – 0.0088 mg/l, in ‘Alflutop’ – 0.0037 mg/l, in ‘Carvedilol’ – 0.2640 mg/l. According to the results of the study, there was no mercury in the No-Spa drug (there was no analytical signal on voltammogram); in all other drugs mercury content did not exceed the permissible norms according to the pharmacopoeia XII. The mercury content in certain drugs, determined by stripping voltammetry method, is consistent with the data obtained by the AAS method, which confirms the suitability of the method for determining the quality of drugs.

**Keywords:** mercury determination, voltammetry, diclophenacum, ibuprophenum, alflutop, carvedilol, no-spa, artrozan

### REFERENCES

1. Petrosjan V.S. Rtuť i ee soedinenija v okružhajushhej srede. Moskva, Mir, 2003, 282-290 p.
2. Flanagan R.J., Taylor A., Watson I.D. Fundamentals of analytical toxicology. Chichester: John Wiley & Sons, 2007, p. 504.

3. Protasov V.F., Matveev A.S. Jekologija: Terminy i ponjatija. Standarty, sertifikacija. Normativy i pokazateli: Ucheb i spravocnoe posobie. Moskva, Finansy i statistika, 2001, 208 p.

4. Ivanova N.I., Fadina I.M. Inženernaja jekologija i jekologičeskij menedžment: uchebnik

dlja VUZov. Moskva, Izd-vo «Logos», 2004, 518 p.

5. Zolotov Ju.A. Osnovy analiticheskoj himii. Moskva, Akademija, 2012, pt. 2, 409 p.

6. Dedkova V.P., Shvoeva O.P., Savvin S.B. Zhurnal analiticheskoj himii, 2004, Vol. 59, No. 4. pp. 429-433.

7. Tuzen M., Karaman I., Citak D., Soylyak M. Food Chem. Toxicol., 2009, Vol. 47, pp. 1648-1652. DOI: 10.1016/j.fct.2009.04.024.

8. Matvejko N.P., Brajkova A.M., Bushilo K.A., Sadovskij V.V. Vestnik vitebskogo gosudarstvennogo tehnologicheskogo universiteta. 2016, Vol. 30, No. 1, pp. 82-85.

9. Slepchenko G.V., Pikula N.P., Dubova N.M., Shhukina T.I., Zharkova O.S. Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. 2009, Vol.314, No. 3, pp. 59-70.

10. Kim N.O., Ivanovskaja E.A. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2019, Vol. 8, No. 2, pp. 99-103.

11. Kim N.O., Ivanovskaja E.A. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2020, Vol.9, No. 1, pp. 63-67.

12. Noskova G.N., Zaharova Je.A., Chernov V.I., Zaichko A.V., Elesova E.E., Kabakaev A.S. Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. 2012, Vol.320, No. 3, pp. 109-115.

13. Shelkovnikov V.V., Anishhenko M.V., Shul'ga A.K., Minaev K.M. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013. №368. pp. 204-207

14. MU 08-47/162 Vody prirodnye, pit'evye i ochishhennye stochnye. Vol'tamperometriceskij metod izmerenija massovoj koncentracii rtuti. 2004, 44 P.

15. GF XII ch.1, FS 42-0260-07 Diklofenak natrija.

16. GF XII ch.1, FS 42-2823-92 Ibuprofen.

17. GF XIII FS 2.1.10025.15 Meloksikam.

18. GF XII ch.1, FS 42-0235-07 Drotaverina gidrochlorid.

19. Hasenova G.P. Alflutop v praktike vracha (obzor literatury) Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2017, No.6, pp. 84-91.

20. Novoselov A.N. Nauka i sovremennost'. 2010, No. 4-2, pp. 9-14.